



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenl gungsschri ft**
 (10) **DE 198 09 144 A 1**

(51) Int. Cl.⁶:**C 07 D 239/34**

C 07 D 239/46

C 07 D 239/70

C 07 D 251/12

C 07 D 491/04

C 07 D 403/12

A 61 K 31/505

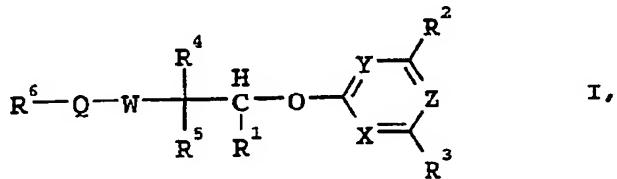
(21) Aktenzeichen: 198 09 144.3
 (22) Anmeldetag: 4. 3. 98
 (43) Offenlegungstag: 9. 9. 99

(71) Anmelder:
 BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(72) Erfinder:
 Amberg, Wilhelm, Dr., 68723 Schwetzingen, DE;
 Jansen, Rolf, Dr., 68159 Mannheim, DE; Klinge,
 Dagmar, Dr., 69120 Heidelberg, DE; Riechers,
 Hartmut, Dr., 67435 Neustadt, DE; Hergenröder,
 Stefan, Dr., 55128 Mainz, DE; Raschack, Manfred,
 Dr., 67256 Weisenheim, DE; Unger, Liliane, Dr.,
 67065 Ludwigshafen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- (54) Neue unsymmetrisch substituierte Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als gemischte ET_A/ET_B-Rezeptorantagonisten
 (57) Es werden Carbonsäurederivate,



in der R¹-R⁶, Q, W, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen sowie deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

DE 198 09 144 A 1

DE 198 09 144 A 1

DE 198 09 144 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

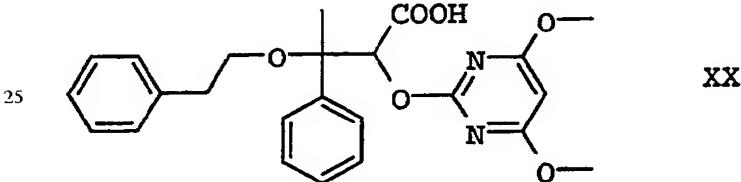
Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.

5 Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

10 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology Z, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 15 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996)).

15 Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A - und ET_B -Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Daher sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an beide Rezeptoren inhibieren und physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren wertvolle Pharmaka darstellen.

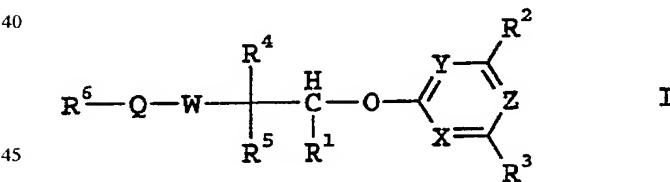
20 In WO 95/26716 wurde bereits die Verbindung XX als Endothelinrezeptorantagonist beschrieben.



30 Im Gegensatz dazu bestand in der vorliegenden Erfindung die Aufgabe sogenannte gemischte Endothelinrezeptorantagonisten bereitzustellen. Gemischte Endothelinrezeptorantagonisten binden mit ungefähr gleicher Affinität an den ET_A - und den ET_B -Rezeptor. Ungefähr gleiche Affinität zu den Rezeptoren besteht, wenn der Quotient der Affinitäten $ET_A : ET_B$ größer 0,05, bevorzugt größer 0,1, und kleiner 20, bevorzugt kleiner 10, ist.

35 In DE 1 963 64 046.3 wurden bereits Carbonsäurederivate beschrieben, die mit hoher Affinität an den ET_A -Rezeptor, und an den ET_B -Rezeptor binden. Ein Kennzeichen dieser Verbindungen ist z. B. die symmetrische Substitution mit zwei Phenylringen am β -Zentrum. Völlig überraschend fanden wir nun, daß auch bei einer unsymmetrischen Substitution am β -Zentrum (z. B. Methyl/Phenyl) gemischte Rezeptorantagonisten erhalten werden können.

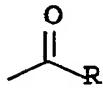
Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



wobei die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R¹ Tetrazol oder eine Gruppe

50



55 R

a) ein Rest OR⁷, worin R⁷ bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

60 C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, Carboxy, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

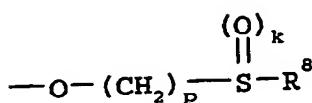
eine C₃-C₆-Alkenyl – oder eine C₃-C₆-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

65 R⁷ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Tria-

zolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

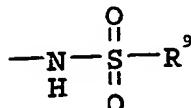
c) eine Gruppe



5

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁸ für C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z. B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:
Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, Carboxy, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

d) ein Rest

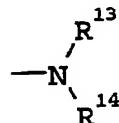


20

worin R⁹ bedeutet:
C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;
Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt,

25

e) eine Gruppe



30

wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:
Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, Benzyl, Phenyl, das ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.
oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C₄-C₇-Alkylenkette, die durch C₁-C₄-Alkyl substituiert und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein kann wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₇-, -CH₂-S-(CH₂)₂, -CH₂-NH-(CH₂)₂, -(CH₂)₂-N-(CH₂)₂-, R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

35

X Stickstoff oder Methin.

40

Y Stickstoff oder Methin.
Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Halogenalkyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenyenring bildet, der durch eine oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder N(C₁-C₄-Alkyl)₂ ersetzt sein können.

45

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

50

R⁴ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann:

55

Halogen, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Alkylcarbonyl.

60

C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl, das über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe mit R⁵ verbunden ist;

65

R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder Phenyl oder Naphthyl, das orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe mit R⁴ verbunden ist; C₃-C₈-Cycloalkyl.

5 R⁶ C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

10 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils einen oder mehrere der folgenden Reste tragen können: Halogen, R¹⁵, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethen, Dioxoethen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio mit der Maßgabe, daß, falls R⁶ ein unsubstituierter Phenylrest ist, R² und R³ nicht gleichzeitig OCH₃ bedeuten dürfen;

15 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

20 R¹⁵ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂; W Schwefel oder Sauerstoff;

25 Q ein Spacer, der in seiner Länge einer C₂-C₄ Kette entspricht. Die Funktion von Q ist, in den Verbindungen der Formel I einen definierten Abstand zwischen den Gruppen R⁶ und W herzustellen. Der Abstand soll der Länge einer C₂-C₄-Alkylkette entsprechen. Dies kann mit einer Vielzahl von chemischen Resten erreicht werden, beispielsweise mit C₂-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkinyl, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -N-CO-CH₂-CH₂-, -CO-N(C₁-C₄-Alkyl)-CH₂-CH₂-, SO₂-N(C₁-C₄-Alkyl)-CH₂-CH₂-, SO₂-NH-CH₂-CH₂-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch:

30 Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

35 oder der Spacer Q ist Teil eines 5-7 gliedrigen Ringes, hetero- oder carbocyclisch, an den R⁶ annelliert ist.

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z. B. Lithium, Natrium, Kalium;

Ein Erdalkalimetall ist z. B. Calcium, Magnesium, Barium;

C₃-C₈-Cycloalkyl ist z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl;

40 C₁-C₄-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Fluormethyl, Disfluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluor-methyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difuorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difuorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

45 C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluo-rethoxy oder Pentafluorethoxy;

50 C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

55 C₂-C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

60 C₂-C₄-Alkinyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Ethinyl, 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-But-in-4-yl;

65 C₁-C₄-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methyl-propoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

70 C₃-C₆-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

75 C₁-C₄-Hydroxyalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Hydroxymethyl, 1-Hydroxyether-2-yl,

78 C₃-C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

80 C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butyl-thio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

85 C₁-C₄-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl;

90 C₁-C₄-Alkoxy carbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbo-nyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

95 C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z. B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl;

100 C₁-C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. C₁-C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

Halogen ist z. B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

105 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs).

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z. B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

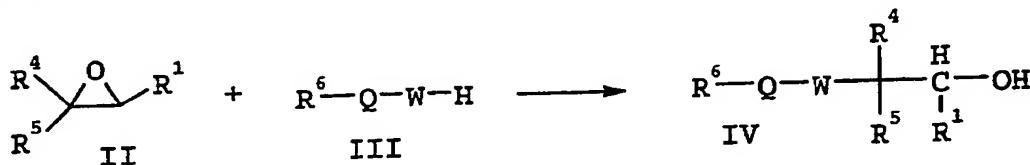
Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z. B. III und IV, können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Die Herstellung solcher Verbindungen ist in den Beispielen beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ET_A und ET_B Rezeptoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich besonders als gemischte Antagonisten, wie sie eingangs definiert wurden.

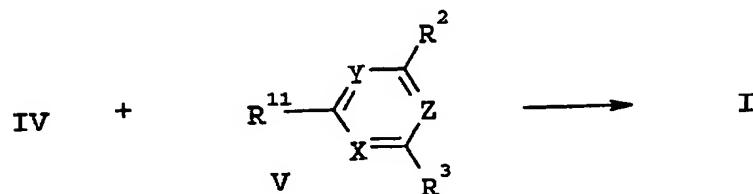
Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen W Schwefel oder Sauerstoff ist, kann - auch in enantiomerenreiner Form - wie in WO 96/11914 oder DE 196 36 046.3 beschrieben, erfolgen.

Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder können z. B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren bzw deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.



Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel IV erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel IV eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen durchführt. Als solche Basen eignen sich z. B. 4-Chlorphenylethylamin und die Basen, die in WO 96/11914 genannt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.



In Formel V bedeutet R¹¹ Halogen oder R¹²-SO₂-, wobei R¹² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Ferner ist mindestens eines der Ringglieder X oder Y oder Z Stickstoff. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d. h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Verbindungen des Typs I mit R¹ = COOH lassen sich weiterhin direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem R¹ COOH bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R¹ COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR⁷ umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R¹ für eine Gruppe COR und R für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen

sich mit vielen Verbindungen der Formel R-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z. B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung lässt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

In einigen Fällen ist zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen I die Anwendung allgemein bekannter Schutzgruppentechniken erforderlich. Soll beispielsweise R⁶ = 4-Hydroxyphenyl bedeuten, so kann die Hydroxygruppe zunächst als Benzylether geschützt sein, der dann auf einer geeigneten Stufe in der Reaktionssequenz gespalten wird.

Verbindungen der Formel I in denen R¹ Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I – sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung – bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft; X Stickstoff oder Methin; Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH=CH-CH₂O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S.

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft; R⁴ C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl.

R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder C₃-C₈-Cycloalkyl.

R⁶ C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

R⁷ Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, R¹⁵, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogen – alkyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

R⁴⁵ Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, mit der Maßgabe, falls R⁶ ein unsubstituierter Phenylring ist, dann muß CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5-gliedrigen Alkenylenring bilden, worin eine oder zwei Methylengruppen durch O oder S ersetzt sein kann;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

R¹⁵ Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂;

W Schwefel oder Sauerstoff; Q C₂-C₃-Alkyl, C₃-Alkenyl, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio oder Q bildet zusammen mit R⁶ folgende Ringsysteme:

Indan-2-yl, Indan-3-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-3-yl, wobei die Phenylringe jeweils substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I – sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung – in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

DE 198 09 144 A 1

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff, Fluor oder Methyl bedeuten oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH=CH-CH₂O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff

R³ Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ C₁-C₄-Alkyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy.

R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder

Phenyl oder Naphthyl, das orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe mit R⁴ verbunden ist;

Cyclohexyl.

R⁶ Cyclohexyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch: C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy; Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Acetyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, oder C₁-C₄-Alkylthio, mit der Maßgabe, falls Q = -CH₂-CH₂- und W = O ist, dann muß der Phenylring mindestens einen von Wasserstoff verschiedenen Substituenten haben;

R¹⁵ Methoxy oder Ethoxy, die einen der folgenden Reste tragen:

Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON (C₁-C₄-Alkyl)₂;

W Schwefel oder Sauerstoff;

Q C₂-C₃-Alkyl, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch:

Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, oder C₁-C₄-Alkylthio

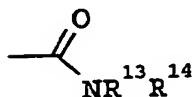
oder Q bildet zusammen mit R⁶ folgende Ringsysteme:

Indan-2-yl, Indan-3-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-3-yl, wobei die Phenylringe jeweils substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, chronischer Herzinsuffizienz, Angina Pectoris, Arrhythmie, akutem/chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass Operation, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen zeigen überraschenderweise z. T. auch antagonistische Wirkung gegenüber dem Neurokininrezeptor.

Insbesondere trifft dies für Verbindungen der Formel I zu, bei denen R¹ die Bedeutung



besitzt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationspräparate aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und vor allem Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmer.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationspräparate aus β-Blockern und den o.g. Endothelinrezeptorantagonisten sowie aus gemischten ACE-Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern und den o.g. Endothelinrezeptorantagonisten.

Die Kombinationspräparate können in einer einzelnen galenischen Form oder auch in räumlich getrennten Formen dargeboten werden. Die Verabreichung kann gleichzeitig oder zeitlich abgestuft vorgenommen werden.

Die Dosierung bei der Kombination kann bis zu der Höchstmenge der jeweiligen Einzeldosis erfolgen. Jedoch ist es auch möglich geringere Dosen als bei der jeweiligen Einzeltherapie einzusetzen.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren

Folgeerkrankungen sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.
Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

5

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

Membranpräparation

- 10 Die ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F₁₂-Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10% fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbII, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr. P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300× g gesammelt.
- 15 Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 10⁸ Zellen/ml Puffer (50 mM Tris · HCl Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert (Branson Sonifier 250, 40–70 Sekunden/constant/output 20).

Bindungstests

20

- Für den ET_A- und ET_B-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4 mit 5 mM MnCl₂, 40 mg/ml Bacitracin und 0,2% BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM ¹²⁵I-ET₁ (ET_A-Rezeptortest) oder 25 pM ¹²⁵I-ET₃ (ET_B-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2% BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitsszintillationszähler quantifiziert.

30

Testung der ET-Antagonisten in vivo

- Männliche 250–300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.
- In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET-1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.
- Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

40

p.o.-Testung der gemischten ET_A- und ET_B-Antagonisten

- Männliche 250–350 g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheretisiert.
- Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.
- 50 Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.
- Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.
- Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

65

Synthesebeispiele

Beispiel 1

2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenyl-buttersäuremethylester (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

Zu einem Gemisch aus 5 g (26 mmol) trans 2,3-Epoxy-3-phenylbuttersäuremethylester und 4.0 g (26 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-ethanol wurden bei Raumtemperatur 8 Tropfen Bortrifluoridetherat gegeben und 2,5 Stunden bei 30–35°C gerührt (als Lösungsmittel kann optional Chloroform verwendet werden). Zur Vervollständigung der Reaktion wurden dann nochmals 3 Tropfen Bortrifluoridetherat zugegeben und eine weitere Stunde bei 30–35°C gerührt. Das Gemisch wurde schließlich in Ether aufgenommen dreimal mit 2N NaOH extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und dann das Lösungsmittel abdestilliert. Rückstand: 8,7 g gelbliches Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 2

2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

In 50 ml Dioxan wurden 8,7 g (2s,3r) 2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäuremethylester (Rohprodukt aus Beispiel 1) gelöst mit 75 ml 1M NaOH versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 7,0 g Öl isoliert, welches direkt weiter eingesetzt wurde (Diastereomerengemisch (2s,3r/2s,3s 80 : 20)).

Beispiel 3

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

In 10 ml DMF wurden unter Stickstoff 0,28 g NaH (9 mmol, 80% in Weißöl) vorgelegt, 1 g 2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Rohprodukt aus Beispiel 2) gelöst in 5 ml DMF zugetropft und nach 10 Minuten 640 mg 2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin zugegeben. Dann wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 2N HCl auf pH 2 gebracht. Die wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 2N NaOH ausgeschüttelt und die organische Phase verworfen. Die alkalische Phase wurde mit 2N HCl auf pH 2 gebracht und dann mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, dann das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (1,1 g gelber Schaum) chromatographisch (Methylenchlorid/Methanol 9 : 1) gereinigt. Zwei Fraktionen: 187 mg Gemisch aus zwei Diastereomeren (2s,3r/2s,3s 84 : 16); 400 mg Gemisch aus zwei Diastereomeren (2s,3r/2s,3s 75 : 25).

ESI-MS: M⁺ = 440

Beispiel 4

2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenyl-buttersäuremethylester (Diastereomer II, verm. 2s,3s)

Zu einem Gemisch aus 5 g (26 mmol) cis 2,3-Epoxy-3-phenylbuttersäuremethylester und 4.0 g (26 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-ethanol wurden bei Raumtemperatur 8 Tropfen Bortrifluoridetherat gegeben und 2,5 Stunden bei 30–35°C gerührt (als Lösungsmittel kann optional Chloroform verwendet werden). Zur Vervollständigung der Reaktion wurden dann nochmals 9 Tropfen Bortrifluoridetherat gegeben und 3 Stunden bei 30–35°C gerührt. Das Gemisch wurde schließlich in Ether aufgenommen dreimal mit 2N NaOH extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und dann das Lösungsmittel abdestilliert. Rückstand: 8,1 g gelbliches Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 5

2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer II, verm. 2s,3s)

In 50 ml Dioxan wurden 8,1 g (2s,3r) 2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäuremethylester (Rohprodukt aus Beispiel 1) gelöst mit 69 ml 1M NaOH versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 5,8 g Öl isoliert (Diastereomerengemisch (2s,3s/2s,3r 87 : 13)). Dieses Rohprodukt wurde in wenig Diisopropylether über Nacht aufgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, vom Lösungsmittel befreit (2,3 g weißer Feststoff, diastereomerenrein Smp. 94–95°C) und in Beispiel 6 weiter umgesetzt.

Beispiel 6

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer II, verm. 2s,3s)

In 10 ml DMF wurden unter Stickstoff 0,28 g NaH (9 mmol, 80% in Weißöl) vorgelegt, 1 g 2-Hydroxy-3-(2-(4-chlorphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (3 mmol aus Beispiel 5) gelöst in 5 ml DMF zugetropft und nach 10 Minuten

DE 198 09 144 A 1

640 mg 2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin zugegeben. Dann wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 2N HCl auf pH 2 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden drei mal mit 2N NaOH ausgeschüttelt und die organische Phase verworfen. Die alkalische Phase wurde mit 2N HCl auf pH 2 eingestellt und dann mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, dann das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (1,25 g gelber Schaum) in Diisopropylether ausgerührt (1,1 g Produkt, diastereomerenrein).
1H-NMR (270 MHz, DMSO): 12,5–13,0 ppm (1H, br); 7,15–7,4 (9H, m); 6,85 (1H, s); 5,15 (1H, s); 3,50–3,65 (1H, m); 3,2–3,4 (1H, m); 2,7–2,85 (2H, m); 2,25 (6H, s); 1,65 (3H, s).
ESI-MS: M⁺ = 440.

10 Die folgenden Verbindungen wurden analog zu den oben genannten Beispielen hergestellt.

Beispiel 7

15 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s, 3r)

1H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,0–7,5 ppm (9H, m); 6,25 (1H, s); 5,3 (1H, s); 3,9 (3H, d); 3,65–3,8 (1H, m); 3,4–3,6 (1H, m); 2,8 3,0 (2H, m) 2,3 (3H, s), 1,8 (3H, m).

20 Beispiel 8

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer II, verm. 2s,3s)

25 1H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,0–7,5 ppm (9H, m); 6,1 (1H, s); 5,5 (1H, s); 3,9 (3H, d); 3,65–3,8 (1H, m); 3,4–3,6 (1H, m); 2,8 3,0 (2H, m) 2,3 (3H, s), 2,2 (6H, s); 1,8 (3H, m).

Beispiel 9

30 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

1H-NMR (200 MHz, DMSO): 12–13,5 ppm (1H, br); 7,0–7,3 (9H, m); 6,8 (1H, s); 5,3 (1H, s); 3,4–3,7 (2H, m); 2,7–2,9 (2H, m); 2,25 (6H, s); 2,2 (3H, s); 1,7 (3H, s)
ESI-MS: M⁺ = 420

35 Beispiel 10

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylpropoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

40 1H-NMR (200 MHz, DMSO): 123–13,5 ppm (1H, br); 7,1–7,4 (9H, m); 6,8 (1H, s); 5,3 (1H, s); 3,2–3,6 (2H, m); 2,5–2,7 (2H, m); 2,25 (6H, s); 1,7 (3H, s); 1,7–1,9 (2H, m)
ESI-MS: M⁺ = 420

Beispiel 11

45 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(naphth-2-yl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

1H-NMR (250 MHz, DMSO): 12–13,5 ppm (1H, br); 7,7–7,9 (4H, m); 7,1–7,5 (8H, m); 6,9 (1H, s); 5,3 (1H, s); 3,6–3,8 (1H, m); 3,4–3,6 (1H, m); 2,9–3,1 (2H, m); 2,3 (6H, s); 1,7 (3H, s)
50 ESI-MS: M⁺ = 456

Beispiel 12

55 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-chlorphenyl)-propoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

1H-NMR (270 MHz, DMSO): 12,5–13,0 ppm (1H, br); 7,15–7,5 (9H, m); 6,9 (1H, s); 5,2 (1H, s); 3,3–3,5 (1H, m); 3,1–3,3 (1H, m); 2,55–2,7 (2H, m); 2,3 (6H, s); 1,7 (3H, s); 1,65–1,9 (2H, m)
ESI-MS: M⁺ = 454

60 Beispiel 13

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-fluorophenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

65 1H-NMR (200 MHz, DMSO): 12,0–13,0 ppm (1H, br); 7,0–7,4 (9H, m); 6,8 (1H, s); 5,2 (1H, s); 3,5–3,7 (1H, m); 3,3–3,5 (1H, m); 2,7–2,85 (2H, m); 2,3 (6H, s); 1,7 (3H, s).
ESI-MS: M⁺ = 424

DE 198 09 144 A 1

Beispiel 14

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-fluorophenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer II, verm. 2s,3s)

1H-NMR (200 MHz, DMSO): 12,5- 13,0 ppm (1H, br); 7,0-7,4 (9H, m); 6,8 (1H, s); 5,1 (1H, s); 3,5- 3,7 (1H, m); 5,2- 3,4 (1H, m); 2,7-2,85 (2H, m); 2,3 (6H, s); 1,65 (3H, s).
ESI-MS: M⁺ = 424

Beispiel 15

10
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)-ethoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

1H-NMR (200 MHz, DMSO): 12,0-13,0 ppm (1H, br); 7,2-7,4 (5H, m); 7,1 (2H, d); 6,9 (1H, s); 6,75 (2H, d); 5,2 (1H, s); 3,7 (3H, s); 3,4-3,6 (1H, m); 3,2-3,4 (1H, m); 2,7-2,85 (2H, m); 2,3 (6H, s); 1,7 (3H, s).
15
ESI-MS: M⁺ = 436

Beispiel 16

20
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-propoxy)-3-phenylbuttersäure (Diastereomer I, verm. 2s,3r)

Smp: 153-156°C
ESI-MS: M⁺ = 450.
Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.
25

30

35

40

45

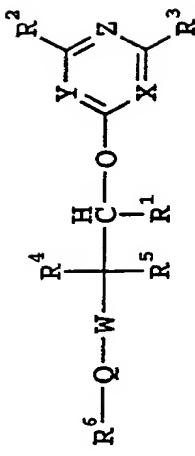
50

55

60

65

Tabelle I



Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-16	COOH	4-Et-Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-17	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-18	COOEt	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-19	Tetrazol	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-20	COOH	Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-21	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-22	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-23	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-24	COOH	4-Br-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-25	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	O	
I-26	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-27	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-28	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-29	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	CH	O
I-30	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	S		
I-31	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-32	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-33	COOEt	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-34	COOH	Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-35	COOMe	Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	CH	S
I-36	COOH	Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-37	COOH	4-Br-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-38	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O

5

10

15

20

30

40

45

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-39	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-40	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-41	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-42	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-43	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-44	COOH	Phenyl	Butyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-45	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-46	COOBz	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-47	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-48	COOH	4-Et-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-49	COOH	4-F-Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-50	COOH	Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-51	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-52	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-53	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-54	COOH	4-Cl-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-55	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-56	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Me	Me	N	N	O	O
I-57	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Br-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	CH	O
I-58	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	O
I-59	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-60	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-61	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-62	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-SMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-63	COOH	4-Et-Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-64	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-65	Tetrazol	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	OMe	CH	N	N	O
I-66	COOH	3-OMe-Phenyl	Buyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-67	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-68	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Propoxy-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-69	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Propoxy-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-70	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Butoxy-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-71	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Butoxy-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-72	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-73	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-74	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-75	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-76	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-4-SMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-77	COOH	Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-78	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-79	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	O	O
I-80	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-81	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-82	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-83	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-84	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O

5

10

15

20

25

35

45

50

55

65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-85	COOH	3-OMe-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-86	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-87	COOH	Phenyl	Methyl	-S-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-88	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-89	COOH	3-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-90	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-91	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-92	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-93	COOMe	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-94	COOH	2-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-95	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-96	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-97	COOH	2-Me-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-98	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-99	COOH	4-Et-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-100	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-101	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-102	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-103	COOH	2-Me-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-104	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-105	COOH	Phenyl	Butyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-Cl-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-106	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-107	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-108	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-109	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-110	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-111	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-112	COOH	Phenyl	Butyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	
I-113	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	
I-114	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	
I-115	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-116	COOH	4-Et-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	
I-117	COOProp	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-118	COOH	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-119	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	
I-120	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	
I-121	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	
I-122	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	
I-123	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-124	COOH	Phenyl	Butyl	-S-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	
I-125	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	
I-126	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	
I-127	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	
I-128	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	
I-129	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	CH	O
I-130	COOH	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-131	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-132	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-133	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-134	COOBu ₂	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-135	COOH	4-I-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-136	COOH	Phenyl	Butyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-137	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-138	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-139	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-140	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-141	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-142	COOH	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-143	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-144	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-145	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-146	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-147	COOH	4-Et-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-148	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-149	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Et-Phenyl	OMe	O-CH=CH-C	N	N	O	
I-150	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-151	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-152	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Ethyl	CH	N	N	O
I-153	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-154	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-155	COOH	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-156	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-157	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-158	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	EthyI	Me	CH	N	N	O
I-159	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-160	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-161	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-162	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	EthyI	Me	CH	N	N	O
I-163	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	EthyI	Me	CH	N	N	O
I-164	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-165	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-166	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-167	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-168	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-169	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-170	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	EthyI	Me	CH	N	N	O
I-171	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-172	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-173	COOH	3-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-174	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	EthyI	Me	N	N	N	O
I-175	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-176	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-177	COOH	Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-4-Cl-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	0
I-178	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-179	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-180	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-181	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-182	COOBz	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-183	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-4-Cl-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-184	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	Naphth-2-yl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-185	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-186	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-187	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-188	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-189	COOH	2-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-190	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	CH	N	N	0
I-191	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-192	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-193	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-194	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-195	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-196	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-197	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	N	N	CH	0
I-198	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Me-Naphth-2-yl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-199	COOH	Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Me-Naphth-2-yl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-200	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-201	COOEt	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-202	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-203	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-204	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	N	N	0	
I-205	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-206	Tetrazol	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-207	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-208	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-209	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OH-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-210	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OH-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	CH	0
I-211	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-212	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-213	COOH	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	0
I-214	COOH	Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -C H ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-215	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-216	COOH	Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-217	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-218	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-219	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-220	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-221	COOH	Phenyl	Methyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-222	COOH	4-Br-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	N	N	CH	O
I-223	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-224	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-225	COOH	4-I-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-226	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-227	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	CH	O
I-228	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-229	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-230	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-231	COOH	Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-232	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-233	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-234	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-235	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-236	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-237	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-238	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-239	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-240	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-241	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-242	COOH	Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-243	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-244	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	5
I-245	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	0
I-246	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-247	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	0
I-248	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	0
I-249	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-250	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-251	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-252	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	10
I-253	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	15
I-254	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-255	COOH	Phenyl	Butyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	20
I-256	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	25
I-257	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	OMe	CH	N	N	0
I-258	Tetrazol	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-259	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-260	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-261	COOH	Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH(2-OMe-Phenyl)-CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-262	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-4-Br-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-263	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-264	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-265	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-266	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-267	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-268	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-269	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-270	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-271	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-272	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-273	COOH	4-Br-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-274	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-275	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-276	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-277	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH(4-OMe-Phenyl)-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-278	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-279	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-280	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-281	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	O	
I-282	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-283	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-284	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-285	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-286	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-287	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-288	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-289	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-290	COOBt	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-291	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-292	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-293	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-294	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-295	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-296	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-297	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-298	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-299	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-300	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-301	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-302	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-303	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-304	COOH	Phenyl	Propyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-305	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-306	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-307	COOH	4-Et-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-308	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-309	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-310	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-311	COOH	4-Cl-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-312	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-313	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-314	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-315	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-316	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	0
I-317	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH(4-Br-Phenyl)-CH ₂ -	4-Br-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-318	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-319	COOH	Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-320	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-321	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-322	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-323	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-324	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-325	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	0
I-326	COOH	4-Cl-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	S	
I-327	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-328	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-329	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-330	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-331	COOH	Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-332	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH=CH-C	N	N	O	
I-333	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-334	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH(4-SMe-Phenyl)-CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-335	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-336	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-337	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-338	COOH	4-Cl-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-339	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-340	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-341	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-342	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-343	COOH	Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-344	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-345	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH(4-Me-Phenyl)-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-346	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-347	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-348	COOMe	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-349	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-350	COOH	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-351	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-352	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-353	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH(OH)-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	0	0
I-354	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	Ethy	Me	CH	N	N	0
I-355	COOH	4-Me-Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	0
I-356	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-357	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	0
I-358	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-359	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	0
I-360	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-361	COOH	4-Cl-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	0
I-362	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-363	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-364	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethy	Me	N	N	0	0
I-365	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-366	COOH	4-Cl-Phenyl	Ethy	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-367	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-368	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Ethy	Me	CH	N	N	0
I-369	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	0
I-370	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	0
I-371	COOH	4-Me-Phenyl	Ethy	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-372	COOH	4-Me-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethy	Me	CH	N	N	0
I-373	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-374	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	0

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-375	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-376	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Me-Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-377	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-378	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-379	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	5
I-380	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-381	COOH	4-Cl-Phenyl	Butyl	-CH(4-OEt-Phenyl)-CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-382	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-383	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-384	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-385	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	10
I-386	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-387	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-388	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-389	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	CH	O
I-390	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-391	COOH	4-Cl-Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-392	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-393	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-394	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-395	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-396	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	15
											20
											25
											30
											35
											40
											45
											50
											55
											60
											65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-397	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-398	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-399	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-400	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-401	COOH	Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-402	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-403	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-404	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-405	COOH	4-Et-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-406	COOH	4-Et-Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-407	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-408	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-409	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-410	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylendioxyphenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-411	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-412	COOH	4-Et-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-413	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-414	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-415	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-416	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-417	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-418	COOMe	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-419	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W	
I-420	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0	
I-421	COOH	4-Et-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	S	
I-422	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	0	
I-423	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0	
I-424	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0	
I-425	COOH	4-Et-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH=CH-C	N	N	0	5	
I-426	COOH	Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0	
I-427	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	10	
I-428	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0	
I-429	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0	
I-430	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	CF ₃	CH	N	N	0	15
I-431	COOH	4-Me-Phenyl	Ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0	
I-432	COOH	4-Me-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	20	
I-433	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH(3-OMe-Phenyl)-CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0	25
I-434	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	CH	N	N	0	30
I-435	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	35	
I-436	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0	40
I-437	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	N	N	N	0	45
I-438	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0	50
I-439	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0	55
I-440	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	60	
I-441	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	0	65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-442	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-443	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-444	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-445	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-446	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-447	COOH	4-Me-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-448	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	S
I-449	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-450	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-451	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-452	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-453	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-454	COOBzI	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-455	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-456	COOH	4-Et-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-457	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-458	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-459	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-460	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-461	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	O
I-462	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-463	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-464	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-465	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-466	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-467	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-468	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-469	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-470	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-471	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-472	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-473	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-474	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-475	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-476	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-477	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-478	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-479	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-480	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-481	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-482	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-483	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-484	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-485	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

5

10

15

20

30

40

50

55

60

65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-486	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-487	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-488	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-489	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-490	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-491	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-492	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-493	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-494	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-495	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-496	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-497	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-498	COOH	Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-499	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-500	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-501	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-502	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	O
I-503	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethy	Me	CH	N	N	S
I-504	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-505	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethy	Me	CH	N	N	O
I-506	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-507	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-508	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclopentyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-509	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-510	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-511	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-512	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-513	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-514	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-515	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-516	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-517	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-518	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-519	COOH	4-Me-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-520	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-521	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-522	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-523	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-524	COOMe	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-525	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-526	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-527	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-528	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-529	COOH	4-CF-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-530	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-531	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-532	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-533	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-F-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-534	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylendioxyphenyl	Mc	Me	N	N	N	O
I-535	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylendioxyphenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-536	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-537	COOH	4-Br-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-538	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-539	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-540	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-541	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-542	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-543	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-544	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-545	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-546	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	O
I-547	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-548	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-549	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-550	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-551	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-552	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-553	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	CH	N	0
I-554	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-555	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-556	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-557	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-558	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	N	N	O	
I-559	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-560	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-561	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	N	N	O	
I-562	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-563	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-564	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-565	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-566	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-567	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	S	
I-568	COOH	Phenyl		-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-569	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylendioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-570	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-571	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-572	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-573	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-574	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-575	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-576	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-577	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-578	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-Cl-4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-579	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Mc	CH	N	N	O
I-580	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-581	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	N	N	N	O
I-582	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-583	COOH	Phenyl		CH ₂ -O-CH ₂ -C H ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Ethyl	Me	CH	N	O
I-584	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-585	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-586	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-587	COOH	Phenyl	Butyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-588	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-589	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-590	COOH	4-Cl-Phenyl		-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-591	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-592	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-593	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-594	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH(OH)-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-595	COOH	4-Me-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-596	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-597	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-598	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	0
I-599	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-600	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-601	COOEt	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-602	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-603	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-604	COOH	Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -C H ₃	-CH ₂ -CH ₂ -C	4-iPr-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-605	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methoxyphenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-606	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-607	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-608	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-609	COOH	4-Br-Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-610	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	0
I-611	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	0
I-612	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-613	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-614	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMc-Phenyl	Ethyl	Me	N	CH	N	O
I-615	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-616	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	CH	N	N	O
I-617	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH(OH)-CH(OH)- CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-618	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-619	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ - CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-620	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-621	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMc	OMc	CH	N	N	O
I-622	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-623	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-624	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-625	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-626	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ - CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-627	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-628	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-629	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-630	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-631	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH(OH)-CH(OH)- CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-632	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-633	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-634	COOH	4-F-Phenyl		-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	0
I-635	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-636	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	0	
I-637	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-638	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-639	COOH	4-F-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-640	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-641	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-642	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-643	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-644	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-645	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-646	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-647	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	0
I-648	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-649	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-650	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-651	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	0	
I-652	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	0
I-653	COOH	4-Cl-Phenyl	Butyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	0
I-654	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	CF ₃	Me	CH	N	N	0

5

10

15

20

25

30

40

45

50

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-655	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-656	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-657	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-658	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-659	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-660	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-661	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-662	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-663	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-664	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	O	
I-665	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	O	
I-666	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	O	
I-667	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-668	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,3-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-669	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-670	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-671	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-672	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-673	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-674	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-675	COOH	Phenyl	Propyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-676	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-677	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-678	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-679	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-680	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-681	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-682	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-683	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-684	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-685	COOH	Phenyl	Methyl	-CH(OH)-CH(OH)-	2-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-686	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	CH	N	O
I-687	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-688	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-689	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-690	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-691	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	S	
I-692	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-693	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-694	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-695	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-696	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	S	
I-697	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-698	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-699	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-700	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-701	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-702	COOH	4-Et-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-703	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-704	COOH	Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-705	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-706	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-707	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-708	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt, 3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-709	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	N	N	N	
I-710	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-711	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-712	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-713	COOH	Phenyl	CH ₂ O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	O	
I-714	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-715	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-716	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-717	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3-Cl-4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-718	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3-Cl-4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-719	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-720	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-721	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-722	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-723	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt, 3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-724	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-725	COOH	4-Cl-Phenyl	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-726	COOMe	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-727	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-728	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	CH	N	O
I-729	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S	
I-730	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	O	
I-731	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	O	
I-732	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	O	
I-733	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-734	COOH	Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-735	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-736	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-737	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-738	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	O	
I-739	COOH	Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	CH	N	O	
I-740	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	S	
I-741	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Ethyl	Me	CH	N	O	
					OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O		

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-742	COOH	Phenyl	Methyl	-C(Phenyl)=CH- CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-743	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-744	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-745	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-746	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-747	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-748	COOH	4-F-Phenyl		CH ₂ -O-CH ₂ - CH ₃	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	O
I-749	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-750	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-751	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-752	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-753	COOH	Phenyl	Methyl	-C(Phenyl)=CH- CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-754	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-755	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-756	COOH	Phenyl		CH ₂ -O-CH ₂ - CH ₃	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S
I-757	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-758	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-759	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-760	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-761	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁵	R ⁴	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-762	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	O	
I-763	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-764	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O	
I-765	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Beispiel 17

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

5 Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

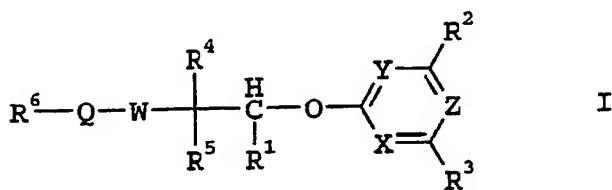
Tabelle 2

Rezeptorbindungsdaten (K_i -Werte)

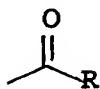
Beispiel	E_{TA} [nM]	E_{TB} [nM]
3	20	70
6	95	780
7	35	70
8	72	580
9	36	75
10	700	1000
11	95	100
12	90	850
13	350	930
14	100	145
15	45	140
16	40	230

Patentansprüche

35 1. Carbonsäurederivate der Formel I

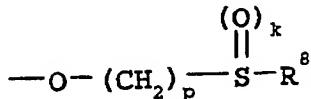


45 wobei die Substituenten folgende Bedeutung besitzen:
R¹ Tetrazol oder eine Gruppe



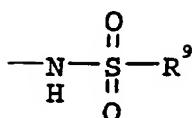
R

- a) ein Rest OR⁷, worin R⁷ bedeutet:
Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion;
C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl,
CII₂-Phenyl gegebenenfalls substituiert,
C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkinylgruppe gegebenenfalls substituiert oder
Phenyl gegebenenfalls substituiert.
b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.
c) eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann unter der für C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.

d) ein Rest

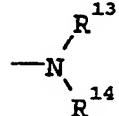


worin R⁹ bedeutet:

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest tragen können;

Phenyl, gegebenenfalls substituiert.

e) ein Rest



wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Alkenyl,

C₃-C₈-Alkinyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert,

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls substituierte C₄-C₇-Alkenylkette, die ein Heteroatom enthalten kann.

R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Halogenalkyl oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können;

R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio; oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert;

R⁵ Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder

Phenyl oder Naphthyl, das orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe mit R⁴ verbunden ist C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;

R⁶ gegebenenfalls substituiertes C₃-C₈-Cycloalkyl;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils einen oder mehrere der folgenden Reste tragen können: Halogen, R¹⁵, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylecarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxaethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio mit der Maßgabe, daß, falls R⁶ ein unsubstituierter Phenylrest ist, R² und R³ nicht gleichzeitig OCH₃ bedeuten dürfen;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

R¹⁵ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂; W Schwefel oder Sauerstoff;

Q ein Spacer, der in seiner Länge einer C₂-C₄-Kette entspricht, sowie die physiologisch verträglichen Salze, und die enantionerenreinen sowie diastereoisomerenreinen Formen.

2. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Carbonsäurederivat I gemäß Anspruch 1.

3. Verwendung der Carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

5

10

15

25

30

35

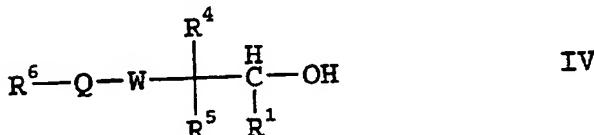
45

50

55

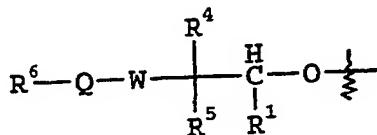
65

4. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 als Endothelin-Rezeptorantagonisten.
 5. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.
 6. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Atherosklerose, Arrhythmie, Angina Pectoris, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akuten/chronischen Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebraler Ischämie, Asthma, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs.
 7. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern; β -Blockern.
 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel IV



worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , Q und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als Ausgangsmaterial zur Synthese von gemischten ET_A/ET_B -Rezeptorantagonisten.

20 9. Ein strukturelles Fragment der Formel



worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , Q und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als strukturelles Element in einem gemischten ET_A/ET_B -Rezeptorantagonisten.

30

35

40

45

50

55

60

65